



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 71540

(13) C2

(51) 7 A61K9/127,31/28

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

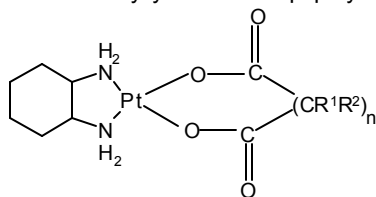
(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІПІДНИХ КОМПЛЕКСІВ АБО ЛІПОСОМ ВОДОНЕРОЗЧИННОГО ДІАМІНОЦИКЛОГЕКСАНКАРБОКСИЛАТУ ПЛАТИНИ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ЛІПІДНИЙ КОМПЛЕКС АБО ЛІПОСОМИ ВОДОНЕРОЗЧИННОГО ДІАМІНОЦИКЛОГЕКСАНКАРБОКСИЛАТУ ПЛАТИНИ

1

(21) 99094920
(22) 28.01.1998
(24) 15.12.2004
(86) PCT/US98/00035, 28.01.1998
(31) 60/037,377
(32) 05.02.1997
(33) US
(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.
(72) Чиріан Метью, ІТ
(73) ФАРМАЦІЯ ЕНД АПДЖОН КОМПАНІ, US
(56) US 5393909 A, 28.02.1995
EP 0356332 A, 28.02.1990
JP 03200795 A, 02.09.1991

(57) 1. Спосіб одержання ліпідних комплексів або ліпосом водонерозчинного діаміноциклогексанкарбоксилату платини шляхом додання до водного розчину діаміноциклогексаннітрату платини розчину фосфоліпиду у неводному розчиннику та дикарбонової кислоти з подальшим вилученням зазначеного неводного розчинника.

2. Спосіб за п.1, де зазначений водонерозчинний діаміноциклогексанкарбоксилат платини являє собою сполуку загальної формули



уякій

R^1 і R^2 є однаковими або різними і являють собою атом водню, C_1 - C_{10} алкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{18} алкаріл, C_7 - C_{18} аралкіл; або R^1 і R^2 входять до складу заміщеного чи незаміщеного, насиченого чи ненасиченого 4, 5, або 6-членного кільця; або R^1 і R^2 можуть об'єднуватися із замісниками R^1 і R^2 при сусідньому атомі вуглецю з утворенням заміщеного чи незаміщеного, насиченого чи ненасиченого 4, 5 або 6-членного кільця і n дорівнює 0-10.

3. Спосіб за п.2, де зазначений дикарбоксилат платини вибирають з групи, що складається з діаміноциклогексаноксالاتу платини, діаміноциклогексанмалонату платини, діаміноциклогексансукци-

нату платини, діаміноциклогексанглутарату платини, діаміноциклогексанадиплату платини, діаміноциклогексанпімелату платини, діаміноциклогексанмалеату платини, діаміноциклогексанфумарату платини, діаміноциклогексанфталату платини і діаміноциклогексантартрату платини.

4. Спосіб за п.1, де зазначену карбонову кислоту вибирають з групи, що складається з янтарної кислоти, глутарової кислоти, адипінової кислоти, пімелінової кислоти, малеїнової кислоти, фумарової кислоти, азелаїнової кислоти, пробкової кислоти, себацінової кислоти, винної кислоти і фталевої кислоти.

5. Спосіб за п.3, де зазначений діаміноциклогександикарбоксилат платини являє собою діаміноциклогексанмалонат платини.

6. Спосіб за п.1, де зазначений фосфоліпід вибирають з групи, що складається з диміристоїлфосфатидилхоліну, диміристоїлфосфатидилгліцерину, дипальмітоїлфосфатидилхоліну, дипальмітоїлфосфатидилгліцерину, дистеароїлфосфатидилхоліну, дистеароїлфосфатидилгліцерину і будь-якого їх поєднання.

7. Спосіб за п.6, де зазначений фосфоліпід являє собою суміш диміристоїлфосфатидилхоліну і диміристоїлфосфатидилгліцерину.

8. Спосіб за п.7, де зазначений диміристоїлфосфатидилхолін присутній у ваговому співвідношенні до зазначеного диміристоїлфосфатидилгліцерину, дорівнюючому приблизно 7:3.

9. Спосіб за п.1, де зазначений комплекс вказаного фосфоліпиду і вказаного водонерозчинного дикарбоксилату платини утворює колоїдну дисперсію при відтворенні у фармацевтично прийнятному розчиннику.

10. Спосіб за п.1, де зазначений комплекс вказаного фосфоліпиду і вказаного водонерозчинного дикарбоксилату платини перебувають у ліофілізованому стані.

11. Спосіб за п.10, де до комплексу додатково доданий фармацевтично прийнятний ексципієнт.

12. Спосіб за п.11, де зазначений ексципієнт являє собою маніт.

(13) C2

(11) 71540

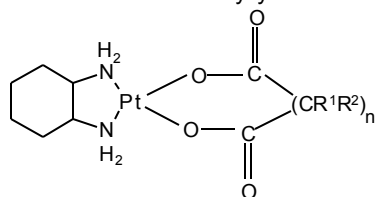
(19) UA

13. Спосіб за п.10, де до комплексу додатково доданий холестерин або його напівсукцинатне похідне.

14. Спосіб за п.10, де зазначений ліпідний комплекс утворює колоїдну дисперсію при відтворенні у фізіологічно прийнятному водному розчиннику.

15. Фармацевтична композиція, що містить ліпідний комплекс або ліпосому діаміноциклогексанкарбоксилату платини, одержаний способом за п. 1, і фармацевтично прийнятний водний розріджувач, корисна у випадку захворювань, при яких призначають комплекси діаміноциклогексанкарбоксилату платини.

16. Композиція за п.15, у якій зазначений водонерозчинний діаміноциклогексанкарбоксилат платини являє собою сполуку загальної формули



у якій

R^1 і R^2 є однаковими або різними і являють собою атом водню, C_1 - C_{10} алкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{18} алкаріл, C_7 - C_{18} аракіл; або R^1 і R^2 входять до складу заміщеного чи незаміщеного, насиченого чи ненасиченого 4, 5, або 6-членного кільця; або R^1 і R^2 можуть об'єднуватися із замісниками R^1 і R^2 при сусідньому атомі вуглецю з утворенням заміщеного чи незаміщеного, насиченого чи ненасиченого 4, 5 або 6-членного кільця і n дорівнює 0-10.

17. Композиція за п. 16, де зазначений дикарбоксилат платини обирають з групи, що складається з діаміноциклогексаноксалату платини, діаміноциклогексанмалонату платини, діаміноциклогексансукцинату платини, діаміноциклогексанглутарату платини, діаміноциклогексанадипату платини, діаміноциклогексанпімелату платини, діаміноциклогексанмалеату платини, діаміноциклогексанфумарату платини, діаміноциклогексанфталату платини і діаміноциклогексантартрату платини.

18. Композиція за п.15, де зазначену карбонову кислоту вибирають з групи, що складається з янтарної кислоти, глутарової кислоти, адипінової кислоти, пімелінової кислоти, малеїнової кислоти, фумарової кислоти, азелаїнової кислоти, пробокової кислоти, себацінової кислоти, винної кислоти і фталевої кислоти.

19. Композиція за п.17, де зазначений діаміноциклогександикарбоксилат платини являє собою діаміноциклогексанмалонат платини.

20. Композиція за п.15, де зазначений фосфоліпід вибирають з групи, що складається з диміристоїлфосфатидилхоліну, диміристоїлфосфатидилгліцерину, дипальмітоїлфосфатидилхоліну, дипальмітоїлфосфатидилгліцерину, дистеароїлфосфатидилхоліну, дистеароїлфосфатидилгліцерину і будь-якого їх поєднання.

21. Композиція за п.20, де зазначений фосфоліпід являє собою суміш диміристоїлфосфатидилхоліну і диміристоїлфосфатидилгліцерину.

22. Композиція за п.20, де зазначений диміристоїлфосфатидилхолін присутній у ваговому співвідношенні до зазначеного диміристоїлфосфатидилгліцерину, дорівнюючому приблизно 7:3.

23. Композиція за п.15, де зазначений комплекс вказаного фосфоліпиду і вказаного водонерозчинного дикарбоксилату платини утворює колоїдну дисперсію при відтворенні у фармацевтично прийнятному розчиннику.

24. Композиція за п. 15, де зазначений комплекс вказаного фосфоліпиду і вказаного водонерозчинного дикарбоксилату платини перебувають у ліофілізованому стані.

25. Композиція за п.24, де до комплексу додатково доданий фармацевтично прийнятний ексципієнт.

26. Композиція за п.25, де зазначений ексципієнт являє собою маніт.

27. Композиція за п.25, де до комплексу додатково доданий холестерин або його напівсукцинатне похідне.

28. Композиція за п.25, де зазначений ліпідний комплекс утворює колоїдну дисперсію при відтворенні у фізіологічно прийнятному водному розчиннику.

Даний винахід відноситься до ліпідних комплексів або ліпосом зовсім нерозчинних комплексів платини і, більш конкретного фосфоліпідного комплексу дикарбоксилату платини, який може бути повторно складений з фармацевтично прийнятним носієм, з ліофілізацією або без неї, і призначений пацієнту при лікуванні раку та інших захворювань.

Декілька комплексів платини продемонстрували відмінну активність проти раку. Клінічне використання таких комплексів було деякою мірою обмежене через нерозчинність комплексу у фармацевтично прийнятних носіях. Наприклад було показано, що діаміноциклогексанові (ДАЦ) комплекси з платиновими сполуками є активними проти декількох типів раку. Проте діаміноциклогексанові комплекси платини зовсім нерозчинні у водних носіях та багатьох органічних розчинниках.

Нерозчинність діаміноциклогексан-платини в органічних розчинниках перешкоджає їх інкапсулюванню в ліпосомах або їх використанню у ліпідних комплексах відомими способами.

Відповідно існує потреба у солюбілізованій, фармацевтично стабільній формі суттєво нерозчинних часток, таких як комплекси ДАЦ-платина.

Метою даного винаходу є розробка розчинної, фармацевтично прийнятної форми дозування для нерозчинних у воді комплексів платини.

Іншою метою цього винаходу є розробка фосфоліпідних комплексів або ліпосом для діаміноциклогексанових комплексів платини.

Ще однією метою винаходу є розробка ліофілізованої фармацевтично прийнятної форми дозування діаміноциклогексан-платина-фосфоліпідних комплексів або ліпосом.

Хоча цей винахід у подальшому буде описано у відношенні одержання ліпідних комплексів або ліпосом діаміноциклогексан-малонат платини і продуктів ліофілізації ліпідних комплексів діаміноциклогексан-малонат платини, кваліфіковані спеціалісти в цій галузі техніки можуть визнати, що рекомендовані тут способи також є застосовними для одержання ліпідних комплексів або ліпосом і продуктів ліофілізації інших комплексів платини, які вважаються нерозчинними у воді і не можуть бути введені шляхом ін'єкції або інфузії.

Відповідно до конкретного втілення даного винаходу подаються фосфоліпідні комплекси або ліпосоми діаміноциклогексан-дикарбоксилату платини, які можуть бути повторно складені у фармацевтично прийнятному водному розріджувачі, такому як вода для ін'єкції.

Розчинний фосфоліпідний комплекс діаміноциклогексан-дикарбоксилату платини одержують *in situ* за способом, який включає взаємодію діаміноциклогексану з тетрахлорплатинатом калію і йодистим калієм, щоб утворився діаміноциклогексан-йодид платини з подальшою взаємодією діаміноциклогексан-йодид платини з нітратом срібла, з утворенням діаміноциклогексан-нітрат платини. Потім ДАЦ-нітрат платини одночасно взаємодіє з фосфоліпідом у розчині хлороформ/етанол та з карбоною кислотою з утворенням продукту - ліпідного комплексу діаміноциклогексан-дикарбоксилату платини. Було встановлено, що карбоксилування комплексу платини значно зменшує його розчинність у воді. Відповідно до винаходу шляхом відкладання карбоксилування доти, доки не утвориться ліпідний комплекс або ліпосома, розчинність платинових часток підтримується на такому рівні, що для утворення ліпідних комплексів або ліпосом є розчин цього комплексу.

Діаміноциклогексан-дикарбоксилати платини даного винаходу також можна одержати у вигляді ліпосом. Ліпосоми докладно описані в літературі, а їхня структура добре відома. Уданому винаході ліпосоми одержують шляхом утворення плівки активного компонента, у даному випадку діаміноциклогексан-нітрат платини і фосфоліпиду, додаючи карбонову кислоту і випарюючи розчинник фосфоліпиду, наприклад, хлороформ/етанол, щоб утворилася плівка, додають воду для ін'єкції і остаточно гомогенізують отриману ліпосому.

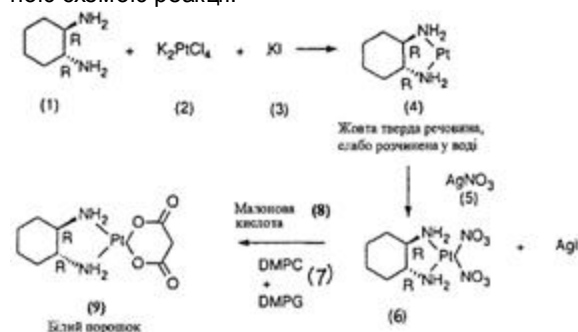
Термін "ліпідний комплекс" є визнаним терміном рівня техніки при приготуванні фармацевтичних композицій. Ліпідні комплекси характеризуються нековалентним зв'язуванням між ліпідом і фармацевтичною сполукою, яке спостерігається як фазова зміна в диференціальній скануючій калориметрії.

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятний водний розріджувач" відноситься до води для ін'єкцій, фізіологічного розчину та інших відомих водних носіїв.

Термін "допоміжний засіб ліофілізації" відноситься до речовини, яку додають у розчин до ліофілізації, щоб підсилити такі характеристики як колір, текстура, міцність і об'єм клубка. Приклади допоміжних засобів ліофілізації наведені нижче.

Відповідно до одного втілення даного винаходу ліпідні комплекси діаміноциклогексан-

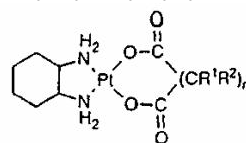
платинових комплексів одержують згідно з наступною схемою реакції:



Як показано вище, на першій стадії діаміноциклогексан (1), тетрахлорплатинат калію (2) і йодид калію (3) у стехіометричних кількостях взаємодіють у воді з утворенням діаміноциклогексан-йодид платини (4), яка лише слабо розчинна у воді. Додають розчин нітрату срібла (5) до діаміноциклогексан-йодид платини (4), щоб утворився діаміноциклогексан-нітрат платини (6). Цей діаміноциклогексан-нітрат платини (6) є розчинним у воді, але не використовується як неопластичний агент через його нефротоксичні властивості. Підхожий фосфоліпід (7), переважно суміш диміристоїлфосфатидилхоліну (DMPG) і диміристоїлфосфатидилгліцерину (DMPG), у розчині хлороформ/етанол додають до діаміноциклогексан-нітрат платини (6) одночасно з надлишком дикарбонової кислоти (8), такої як маленова кислота (показана на схемі). При вилученні розчинника хлороформ/етанол за допомогою продування азотом, утворюється діаміноциклогексан-дикарбоксилат платини (9), яка одночасно утворює комплекс з фосфоліпідом. Далі продукт - діаміноциклогексан-дикарбоксилат платини - центрифугують і повторно суспендують у воді для ін'єкції. Хоча зазначена вище методика присвячена одержанню комплексів діаміноциклогексану, спеціаліст у цій галузі техніки може визнати, що можна використовувати інші ліганди або хелатні агенти, щоб забезпечити утворення інших комплексів.

Карбонові кислоти, використовувані в даному винаході для одержання діаміноциклогексан-дикарбоксилатів платини, включають щавлеву кислоту, маленову кислоту, бурштинову кислоту, глутарову кислоту, адипінову кислоту, пімелінову кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту, азелаїнову кислоту, пробкову кислоту, себаїнову кислоту, винну кислоту, фталеву кислоту і т.п. Ця кислота може бути заміщеною або незаміщеною. У більш прийнятному варіанті цього винаходу обрано кислотою є маленова.

Діаміноциклогексан-дикарбоксилати платини, що використовуються у даному винаході, мають наступну структуру:



де R^1 і R^2 є однаковими або різними і являють собою атом водню, C_1 - C_{10} алкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 -

C₁₈алкарил, C₇-C₁₈аралкіл або R¹ і R² можуть утворити заміщене або незаміщене, насичене або ненасичене, 4, 5 або 6-членне кільце, або R¹ і R² можуть об'єднатися із замісниками R¹ і R² при сусідньому атомі вуглецю з утворенням заміщеного чи незаміщеного, насиченого чи ненасиченого, 4, 5 або 6-членного кільця; і n дорівнює 0-10.

Звичайно діаміноциклогексан-карбоксилатом платини є діаміноциклогексан-оксалат платини; діаміноциклогексан-малонат платини, діаміноциклогексан-сукцинат платини, діаміноциклогексан-глутарат платини, діаміноциклогексан-адипінат платини, діаміноциклогексан-пімелат платини, діаміноциклогексан-малеат платини, діаміноциклогексан-фумарат платини, діаміноциклогексан-фталат платини і діаміноциклогексан-тарtrat. Більш прийнятним діаміноциклогексан-дикарбоксилатом платини є діаміноциклогексан-малонат платини або діаміноциклогексан-малонат платини, в якому малонат заміщений, наприклад, алкільною групою або схожою групою, такою як бутильна група.

Органічний розчинник, що використовується для одержання розчину фосфоліпідів, повинен бути сумісним з фосфоліпідами і не викликати їх дестабілізацію або комплексу діаміноциклогексан-нітрат платини. Крім того, ліпіди повинні мати достатню розчинність у розчиннику з тим, щоб увести достатню кількість ліпиду для утворення комплексу, і ще мінімізувати кількість розчинника, який пізніше має бути вилучений. Найбільш прийнятним є легкий або малолеткий розчинник, який можна легко вилучити з дисперсії ліпідного комплексу. Найбільш типовим розчинником, застосовуваним для одержання цього розчину, є хлороформ, етанол, або хлористий метилен, або їхні суміші. У даному винаході добрі результати забезпечує суміш хлороформу і етанолу.

Фосфоліпіди є амфіпатичними за своєю природою, тобто ці молекули мають гідрофобний хвіст, такий як довгий вуглеводневий ланцюжок, і гідрофільну голову. У водному середовищі, такому як вода або фізіологічний розчин, ці хвости вишиковуються один щодо одного, далеко від водних молекул, у той час як головні частини звертаються назовні у водну фазу. Саме така природа фосфоліпідів робить їх дуже ефективними для складання рецептур надто нерозчинних медикаментів, таких як медикаменти даного винаходу.

Фосфоліпіди, що застосовуються в цьому винаході, обирають таким чином, щоб температура їхнього фазового переходу була приблизно однаковою або нижчою за температуру тіла, або біля 37°C. Представницькі приклади корисних фосфоліпідів включають синтетичні фосфоліпіди - диміристоїлфосфатидилхолін (DMPC), диміристоїлфосфатидилгліцерин (DMPG), дипальмітоїлфосфатидилхолін (DPPC), дипальмітоїлфосфатидилгліцерин (DPPG), дистеароїлфосфатидилхолін (DSPC) або дистеароїлфосфатидилгліцерин (DSPG) чи їх сполучення. Інші приклади фосфоліпідів можна знайти в довіднику М.А.Марша "CRC Handbook of Lipid Bilayers", CRC Press, 1990. Якщо диміристоїлфосфатидилхолін і диміристоїлфосфатидилгліцерин використовуються у співвідношенні DMPC до DMPG біля 7:3, вони

імітують клітинну мембрану.

Розчин ліпиду додають у розчин діаміноциклогексан-нітрат платини таким чином, щоб вагове відношення діаміноциклогексан-нітрату платини до ліпиду складало приблизно від 1:80 до 1:5, переважно приблизно від 1:80 до 1:10, більш прийнятно приблизно від 1:45 до 1:25.

У деяких галузях застосування було виявлено доцільним додати холестерин, або його напівсукцинатні похідні, до ліпідного комплексу. Вважають, що холестерин забезпечує більш щільне упакування подвійних шарів і тим самим уповільнюється виділення медикаменту. Цей підхід може бути особливо бажаним для підшкірних рецептур, які можуть викликати сильний некроз, якщо медикамент подається надто швидко. Холестерин додають у розчин фосфоліпиду. Холестерин можна використовувати в кількості приблизно від 0,5 до 15 частин на 100 частин фосфоліпиду.

Для вилучення розчинника з комплексу діаміноциклогексан-дикарбоксилат платини можна використовувати будь-яку методику з багатьох відомих з рівня техніки. Наприклад, такий розчинник, як розглянута вище суміш хлороформу і етанолу, можна зручно вилучати шляхом продування інертним газом, таким як азот.

Фосфоліпідні комплекси діаміноциклогексан-дикарбоксилат платини можна суспендувати у фармацевтично прийнятному носії, такому як вода для ін'єкцій, або комплекс може бути ліофілізований з фармацевтично прийнятним допоміжним засобом ліофілізації. Як такий допоміжний засіб звичайно використовують манітол, однак можна використовувати й інші допоміжні засоби, які не взаємодіють з медикаментом або ліпідним комплексом. Звичайними прикладами допоміжного засобу є фосфати натрію або калію, лимонна кислота, винна кислота, желатин і вуглеводи, такі як лактоза, декстран, декстроза, етакрохмаль та інші, які також вважаються ефективними в цьому винаході. Допоміжні засоби можуть використовуватися індивідуально або у поєднанні, щоб забезпечити клубок доброї якості, який легко дистергується у воді при повторному складанні рецептури.

Звичайно допоміжний засіб додають у дисперсію у вигляді водного розчину. І тут бажано використовувати концентровані розчини, щоб мінімізувати кількість води, що вилучається за допомогою ліофілізації. Кількість допоміжного засобу регулюється таким чином, як добре відомо з рівня техніки, щоб забезпечити клубок, який не розтріскується або не зморщується, і є пористим, так щоб він легко розчинявся і мав добрий зовнішній вигляд. Було виявлено, що манітол є ефективним. Манітол додають у дисперсію у вигляді розчину, що має концентрацію приблизно від 5 до 150 г/мл. Манітол додають у кількості приблизно від 1 до 100 вагових частин на 1 частину комплексу фосфоліпід-діаміноциклогексан-дикарбоксилат платини.

Після вилучення розчинників і додавання допоміжного засобу дисперсію пропускають через гомогенізатор (наприклад, роторно-статорний гомогенізатор Текмар, модель T25, або струминний гомогенізатор із заглибною мікроструминною технікою, модель M110Y). Як загальне правило, чим менший розмір часток дисперсії, тим швидше мо-

жна висушити рецептуру протягом циклу ліофілізації. Було встановлено, що дисперсія, яка має розподіл часток за розміром в інтервалі приблизно від 10 до 500 нм і в середньому біля 250 нм, є задовільною для ліофілізації. Оптимальний розмір часток може змінюватися в залежності від способу призначення.

Нижче подано типовий цикл ліофілізації, що застосовується відповідно до даного винаходу. Цей цикл може змінюватися в залежності від наявного обладнання та інженерного забезпечення таким чином, як добре відомо з рівня техніки.

Гомогенізований склад можна розлити в ампули, що мають номінальний об'єм від 5 до 50 мл. Ці ампули поміщають у камеру ліофілізації при температурі біля 5°C. Звичайно розмір ампул добирають таким чином, щоб кожна ампула містила разову дозу комплексу фосфоліпід-діаміноциклогексан-дикарбоксилат платини. Температура цієї камери знижується до -30°C протягом 1 години, після чого цю температуру підтримують приблизно протягом 4 годин. Потім знижують тиск у камері ліофілізації до 200-250 мікронів тиску для решти частин циклу. Після зниження тиску в камері температуру піднімають до +25°C протягом періоду 15 годин і продукт витримують при 25°C протягом 5 годин. Потім температуру різко підвищують до +40°C протягом періоду 20 хвилин і продукт витримують при 40°C протягом 2 годин. Більш прийнятно ліофілізований продукт має остаточний вміст вологи менше, ніж приблизно 5% і звичайно приблизно від 1 до 2%.

Для внутрішньовенного або підшкірного введення комплекс може бути повторно складений з використанням таких носіїв, як вода, фізіологічний розчин або інший електроліт. Ліофілізований продукт при додаванні води забезпечує утворення колоїдної дисперсії ліпідного комплексу у водному розчині допоміжного засобу. Ані комплекс, ані ліпід не розчинні у воді. Колоїдна дисперсія складається щонайменше з двох окремих фаз. Перша фаза є диспергованою або внутрішньою фазою. Друга фаза є безперервною або зовнішньою фазою. Системи в колоїдному стані містять одну або кілька речовин, які мають щонайменше один розмір в інтервалі від 10-100 Ангстрем до декількох мікронів (див. сторінки 212-214 у розділі 19 "Дисперсні системи" довідника Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е видання, 1990, Mack Publ. Co., Easton, PA 18042). У колоїдних дисперсіях даного винаходу диспергована або внутрішня фаза містить частки фосфоліпідного комплексу діаміноциклогексан-дикарбоксилат платини, які мають розмір часток в інтервалі приблизно від 10 до 1000 нм. При виборі водного носія рекомендується використовувати такий, що має питому вагу майже однаковою з ліпідним комплексом (приблизно 1,08 г/куб. см), щоб мінімізувати тенденцію дисперсії до поділу.

Продукт ліофілізації ліпідних комплексів може бути повторно складений у рецептуру з водою, фізіологічним розчином або іншим фармацевтично прийнятним водним розріджувачем для внутрішньовенного призначення. При такому повторному складанні одержують дисперсію, яка придатна для ін'єкції. Продукт ліофілізації також можна вводити

перорально у вигляді водної дисперсії або як пасту.

Для перорального введення продукт ліофілізації можна скласти, щоб одержати оральну дисперсію або рецептуру пасту. Альтернативно продуктом ліофілізації можна заповнювати м'які желатинові капсули для перорального введення.

Комплекси фосфоліпід-діаміноциклогексан-дикарбоксилат платини уводять у терапевтично ефективній кількості. Дозування для комплексу описані в літературі. Ліки переважно уводять у вигляді безперервної інфузії протягом 3-21 доби, використовуючи програмований амбулаторний насос для безперервної інфузії. Рекомендується, щоб ліки уводилися з чинником, що стимулює колонію гранулоцитів (GCSF).

Хоча комплекси фосфоліпід-діаміноциклогексан-дикарбоксилат платини можна ліофілізувати, ці комплекси фосфоліпід-діаміноциклогексан-дикарбоксилат платини є фармакологічно активними і звичайно їх складають у дозувальну рецептуру для перорального, внутрішньовенного або підшкірного введення без ліофілізації. Для збільшення стабільності комплексу можна використовувати рецептурні допоміжні засоби, такі як протимікробні або антиокислювальні агенти.

Ліпосоми комплексів фосфоліпід-діаміноциклогексан-дикарбоксилат платини одержують шляхом додавання розчину діаміноциклогексан-нітрату платини до підходящого фосфоліпиду, з додаванням дикарбонової кислоти, випарюванням розчинника, використаного з фосфоліпідом, для того щоб одержати плівку, додавання води для ін'єкції і гомогенізації отриманої ліпосоми.

Зараз цей винахід буде описано більш докладно з посиланням на наступні необмежувальні приклади.

Приклад 1

Розчиняють у 600 мл води 20,0 г тетрахлорплатинату калію, K_2PtCl_4 , 54,2 г йодиду калію, KI та 5,0 г діаміноциклогексану, і реакційній суміші дають прореагувати протягом 1 години. Продукт - діаміноциклогексан- PtI_2 - осаджується з води.

Розчиняють у 170 мл води 10,8 г нітрату срібла, $AgNO_3$. У цей розчин при перемішуванні додають 17,9 г діаміноциклогексан- PtI_2 . Реакційній суміші дають прореагувати протягом ночі, щоб одержати діаміноциклогексан- $PtNO_3$.

До розчину діаміноциклогексан- $PtNO_3$ (3,1 мл), що має концентрацію 65 мг/мл, додають 0,1-молярний розчин гідроксиду натрію до встановлення pH між 5,5 і 5,7.

Розчиняють у 8,5 мл абсолютного спирту 4200 мг диміристоїлфосфатидилхоліну (DMPC). У цей розчин додають 1800 мг диміристоїлфосфатидилгліцерину (DMPG), розчиненого у 5 мл хлороформу. Готують розчин маленової кислоти (13 ваг./об. %). Значення pH розчину доводять до 5,5-5,7 гідроксидом натрію.

Розчин ліпиду нагрівають до 40-50°C у судині, закритій кришкою, і додають до нього розчин діаміноциклогексан- $PtNO_3$. Вміст перемішують протягом 20 хвилин. Потім знімають кришку із судини і дають випаруватися розчинникам. У цю суміш додають 25 мл 0,9%-го розчину хлориду натрію. За-

лишки розчинників вилучають продуванням азотом. Суспензію ліпідного комплексу доводять до обсягу 50мл. Частки подрібнюють, використовуючи гомогенізатор Текмара.

Приклад 2

Повторюють методику Прикладу 1, за винятком того, що застосовуваною дикарбоною кислотою є бутіл маленова кислота.

У таблиці 1 проілюстрована протипухлинна

активність фосфоліпідних комплексів діаміноциклогексан-малонату платини і діаміноциклогексан-бутилмалонату платини, які зіставлені з цис-платиною та плацебо (контрольні ліки).

Після докладного опису цього винаходу з посиленням на більш прийнятні варіанти його здійснення, очевидно, що можливі його видозміни і варіанти, без відхилення від обсягу винаходу, що визначається у формулі винаходу, яка додається.

Таблиця 1

Протипухлинна активність сполук
діаміноциклогексан-платини щодо стійкої до платини клітинної лінії Р388

Рецептура	Доза, мг/кг	Середня тривалість життя, доба	Збільшення тривалості життя, %	Зміна тяжкості пухлини (\log_{10})	% Т/С
Діаміноциклогексан-малонат платини	60,0	23,5	+80	-2,1	180,7
	40,0	21,0	+61	0	161,5
	27,0	20,0	+53	+0,8	153,8
Діаміноциклогексан-бутил-малонат платини	60,0	21,5	+65	-0,4	165,3
	40,0	21,0	+61	0	161,5
	27,0	20,5	+57	+0,4	157,7
Цис-платина	8,0	16,0	+23	+1,5	123,1
	5,3	15,0	+15	+1,5	115,4
	3,5	13,5	+3	+1,7	103,8
Контроль (плацебо); вихідна тяжкість пухлини $=1,0 \times 10^6$	-	13,0	-		